

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію Кузнецової Мілени Олександрівни «Механізми впливу незбалансованого харчування та хронічного стресу на морфофункціональний стан печінки вагітних щурів та їх потомства», яка подана до офіційного захисту у спеціалізовану вчену раду Д 64.600.03 на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія, 22 Охорона здоров'я

**1. Актуальність теми.** На даний час звертається значна увага як експериментаторів, так і клініцистів на вивчення патологій, пов'язаних з порушенням харчування. У сучасних умовах пандемії COVID-19 особливо гостро стоїть проблема дослідження стресу. За останні роки відмічено збільшення хворих із патологією шлунково-кишкового тракту, а серед них провідне місце займає патологія гепатобіліарної системи, зокрема, печінки. Велике значення у процесах виникнення захворювань та морфофункціональної перебудови печінки у дорослих і дітей мають різноманітні екзогенні фактори. Вважається що всі хвороби беруть свої витoki з внутрішньоутробного періоду розвитку, а виникнення патології може бути як у дитячому, так і дорослому віці. Активно вивчається механізми дії екзогенних шкідливих факторів на структурно-функціональний стан органів шлунково-кишкового тракту в системі мати-плід, але характер впливу хронічного стресу і раціону харчування саме на печінку потомства вивчений недостатньо.

Тому вивчення даної проблеми є дуже актуальним по відношенню до найбільш розповсюджених та соціально значимих патологічних процесів, зокрема, таких як ожиріння, голодування, стрес.

**2. Новизна дослідження та одержаних наукових результатів.** На підставі оцінки результатів комплексного дослідження уперше за даними комплексного і порівняльного аналізу впливу різних екзогенних чинників (раціону з надлишком або дефіцитом поживних речовин, а також хронічного

стресу) на морфофункціональний стан печінки щурів-матерів та їхнього потомства різного віку (новонароджені, 1-місячні і 2-місячні щурята) за допомогою сучасних патофізіологічних, патоморфологічних, біохімічних, імуногістохімічних та аналітико-статистичних методів були виявлені структурно-функціональні зрушення в печінці щурів-матерів у вигляді вираженої дисконкомплексації балочно-радіарної будови, білкової дистрофії гепатоцитів, проліферації строми порталних трактів, зростання стромально-паренхіматозного індексу, підвищення регенераторної активності печінки, порушення цілісності ендотеліального покриву капілярів, центральних вен та більш крупних судин, з формуванням «голих зон», окрім цього, визначались порушення ліпідного обміну, що супроводжувалося значним підвищенням індексу атерогенності, а також показників вуглеводного обміну (гіперглікемія, зменшення у печінці глікогену) та зростання рівня кетонових тіл, які найбільш виразно проявлялись під дією раціону з надлишком поживних речовин та хронічному стресі.

Уперше при порівняльному аналізі характеру впливу екзогенних шкідливих факторів було встановлено, що найбільш інтенсивне ушкодження зазнавала саме печінка щурів-матерів, порівняно з їхнім потомством. Визначено, що найбільш шкідливий вплив зазначених екзогенних факторів у віковій динаміці на морфофункціональний стан печінки, який полягав у структурних пошкодженнях (проявлялось значними паренхіматозними втратами, проліферацією стромального компоненту, а також пригніченням функціональної активності гепатоцитів) та порушення ліпідного і вуглеводного обміну спостерігається переважно в групах новонародженого та одномісячного потомства, попри перебування його у постнатальному періоді у фізіологічних умовах існування та раціональному раціоні харчування.

Доповнені наукові дані щодо шкідливого впливу аліментарного фактору (раціон з надлишком або дефіцитом поживних речовин) і хронічного стресу та особливостями структурно-функціонального стану печінки щурів-

матерів та їхнього потомства, а також встановлено, що найбільш несприятливий вплив на щурят здійснювали раціон з дефіцитом поживних речовин та хронічний стрес.

### **3. Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.**

Отримані експериментальні дані поглиблюють і розширюють уяву про патогенез пошкодження печінки при негативному впливі на організм харчування з надлишком і дефіцитом поживних речовин та хронічному стресі з розвитком структурно-функціональних порушень печінки в системі мати-плід.

Результати дослідження можуть бути використані в наукових дослідженнях з вивчення впливу раціону з надлишком або дефіцитом поживних речовин та хронічного стресу на стан печінки в системі мати-плід, а також при пошуку шляхів корекції морфофункціональних змін у печінці, викликаних дією вищезазначених чинників.

Результати дослідження впроваджено у в навчальний процес і науково-дослідну роботу кафедр патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету, Вищого державного навчального закладу «Буковинський державний медичний університет», Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри патологічної фізіології та кафедри медичної, біоорганічної та біологічної хімії Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», кафедри патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету, кафедри загальної та клінічної патології Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету, що підтверджено відповідними актами впровадження.

**4. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень та висновків, сформульованих у дисертації.** В основу теоретичних узагальнень і практичних рекомендацій, що сформульовані дисертантом, були покладені

результати аналізу власних досліджень. Експериментальні дослідження виконані на достатньому експериментальному матеріалі (190 нелінійних щурах популяції WAG) з використанням сучасних, досить інформативних та адекватних поставлених меті патофізіологічних, морфологічних, біохімічних та імуногістохімічних методів дослідження. Досліди проведено з дотриманням основних норм біоетики, що підтверджено висновком членів комісії з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 7 від 15.12. 2020 р.). Текстовий матеріал дисертації проілюстрований 25 таблицями і 65 рисунками, які в повній мірі відображають об'єм проведеної роботи. Цифрові дані статистично оброблені і проаналізовані. Дисертація оформлена за традиційною схемою у відповідності до існуючих рекомендацій і складається із чотирьох розділів власних досліджень. У списку використаних літературних джерел зазначено 379 наукових праць, з яких 140 – кирилицею, 239 – латиницею. Дисертація викладена на 210 сторінках комп'ютерного тексту. Висновки дисертаційної роботи сформульовані чітко, переконливо, відповідають завданням дослідження, базуються на результатах власних досліджень і впливають зі змісту роботи.

У вступі автором обґрунтовано актуальність обраної теми дослідження, а також сформульовано мету і завдання, вказано фрагментом якої наукової розробки є дана дисертаційна робота, відмічено її наукову новизну, практичне значення.

Огляд літератури складається із двох підрозділів, які описують та узагальнюють сучасні погляди на етіологію, патогенез і діагностику порушень структури і функції печінки при впливі екзогенних факторів на вагітних щурів і їх потомство. Проведений огляд літератури свідчить, що переїдання, голодування і стрес є досить розповсюдженими і небезпечними у виникненні патології печінки, мають значну питому вагу в захворюваності населення. Стосовно патогенезу, то багато питань залишається не з'ясованими, зокрема, механізми процесів, які відбуваються в печінці

вагітних щурів після тривалого впливу порушення дієти, стресу, та які механізми впливу цих чинників в подальшому на їх потомство.

У розділі «Матеріали та методи дослідження» дано детальний опис способу моделювання патології в кожній з експериментальних груп тварин, а також розподіл тварин на групи, залежно від поставлених завдань для дослідження. Вказані методи морфологічних, гістохімічних, біохімічних досліджень сучасні і достатньо інформативні, вони ґрунтуються на принципах наукової доказовості і достовірності.

Основна частина дисертації викладена у третьому, четвертому, п'ятому, шостому, розділах власних досліджень та аналізі результатів досліджень.

У третьому розділі «Характеристика морфофункціонального стану печінки у вагітних щурів та їхнього потомства групи контролю» встановлено морфологічні, гістохімічні характеристики, біохімічні показники, що дають змогу оцінити білковий, ліпідний і вуглеводний обмін у щурів-матерів, новонароджених, 1- і 2-місячних щурят, які змогли слугувати контролем для експериментальних груп.

У четвертому розділі «Характеристика морфофункціонального стану печінки при дії незбалансованого харчування з надлишком поживних речовин на систему «мати-плід»» отримані результати свідчать про порушення структури і функції печінки, що найбільше виражено у матерів і одно-, двомісячних щурят. Результати досліджень цього розділу дисертації опубліковано у восьми наукових працях.

У п'ятому розділі «Характеристика морфофункціонального стану печінки при дії незбалансованого харчування з дефіцитом поживних речовин на систему «мати-плід»» наведено дані, які доводять, що при недостатньому харчовому раціоні відбувається порушення синтетичної та метаболічної функції печінки, внаслідок чого відбуваються зміни жирового, вуглеводного та протеїнового обмінів, які найбільше виражені у двомісячних щурят. Результати досліджень цього розділу опубліковано у п'яти наукових працях.

У шостому розділі «Характеристика морфофункціонального стану печінки при дії хронічного стресу на систему «мати-плід»» подані дані, що свідчать про особливості структурно-функціональних і біохімічних порушень під впливом хронічного стресу у печінці та сироватці крові матерів-щурів та щурят різного віку, що найбільше виражено у новонароджених тварин та їх матерів. Результати досліджень цього розділу дисертації опубліковано в шести наукових працях.

У розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дисертантка узагальнила результати дослідження, дала пояснення їх значимості в розвитку морфофункціональних порушень печінки, кваліфіковано і аргументовано дала їм оцінку з позначенням недоліків і переваг.

Дисертацію завершують 7 висновків, що логічно витікають із наведеного матеріалу і повністю відповідають меті і завданням дослідження. Список використаної літератури нараховує 379 наукових джерел, оформлений відповідно до сучасних правил бібліографічного опису.

#### **6. Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях.**

Матеріали дисертації в повній мірі висвітлені в наукових працях та авторефераті. Результати дисертації викладено у 18 наукових працях, у тому числі 4 статтях у фахових виданнях України, 1 статті у виданні, що входить до бази Scopus, 1 статті у виданні, що входить до країн Євросоюзу та 12 робіт у матеріалах науково-практичних конференціях.

**7. Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення.** У тексті дисертації й автореферату не виявлено серйозних недоліків, що стосуються змісту та оформлення їх, проте подекуди зустрічаються поодинокі не зовсім вдалі вирази, граматичні та стилістичні помилки, але суттєво вони не можуть вплинути на наукову цінність роботи. У цілому дисертація й автореферат оформлені з дотриманням існуючих рекомендацій.

У порядку дискусії хотілося би почути від автора пояснення на наступні питання:

1. У своїх експериментах у групі 2 Ви збільшували раціон на 25% від норми, а у групі 3 – зменшували його на 40%. Чому саме такі моделі Ви використали і чи не доцільніше було брати однакові відсотки відхилення калорійності раціону для кращого пояснення механізмів виявлених порушень як у матерів, так і щурят різного віку?

2. У експериментах груп 2 і 3 Ви відмітили погіршення досліджуваних показників із збільшенням віку статевонезрілих щурят. Який на Вашу думку механізм таких змін?

3. Чим Ви можете пояснити дискордантні зміни показників при розвитку патологічного процесу у щурів-матерів і їхніх щурят?

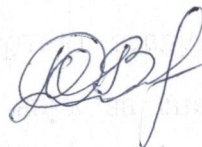
**8. Рекомендації щодо використання результатів дисертації в практиці.** Результати дисертаційної роботи Кузнецової М.О. можуть бути використані у навчальному процесі для студентів та лікарів-інтернів, при написанні монографій, посібників, практичних рекомендацій. Також вони можуть бути використані при плануванні подальших наукових досліджень при вивченні впливу раціону з надлишком або дефіцитом поживних речовин, хронічного стресу на стан печінки в системі мати-плід, при плануванні експериментів з пошуку засобів корекції морфофункціональних змін у печінці, викликаних дією вищезазначених чинників.

**9. Відповідність дисертації встановленим вимогам.** Дисертаційна робота Кузнецової Мілени Олександрівни «Механізми впливу незбалансованого харчування та хронічного стресу на морфофункціональний стан печінки вагітних щурів та їх потомства», виконана за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія (медичні науки) відповідно до паспорту, затвердженому постановою Президії ВАК України 11.02.2002 року № 14-09/8 за пунктом 2.4 напрямків досліджень: «Моделювання патологічних станів, процесів і хвороб з метою вивчення загальних і спеціальних закономірностей порушень і відновлення діяльності органів і функціональних систем організму, а також експериментальної терапії цих порушень».

Дисертація Кузнецової Мілени Олександрівни «Механізми впливу незбалансованого харчування та хронічного стресу на морфофункціональний стан печінки вагітних щурів та їх потомства» є самостійною завершеною науковою працею, яка вносить вагомий внесок у розв'язання актуального наукового завдання, що стосується механізмів ушкодження печінки за умов негативного впливу на систему «мати-плід» шкідливих екзогенних факторів (харчування з надлишком і дефіцитом поживних речовин та хронічного стресу) на систему мати-плід.

За актуальністю, новизною, теоретичною і практичною цінністю результатів дослідження, рівнем опублікування та оприлюднення результатів дисертація Кузнецової М.О. відповідає п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затверджену постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року (із змінами, внесеними згідно постанов Кабінету Міністрів України № 656 від 10.08.2015 року і № 1159 від 30.12.2015 року) щодо кандидатських дисертацій, а дисертант заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.

Офіційний опонент,  
завідувачка кафедри патологічної фізіології  
Тернопільського національного  
медичного університету імені  
І.Я. Горбачевського МОЗ України,  
доктор медичних наук, професорка



О. В. Денефіль

Особистий підпис

Заступник ректора  
Тернопільського національного  
медичного університету імені  
І.Я. Горбачевського МОЗ України